

氏 名	楠 山 貴 教		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4856 号		
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Angiotensin Blockade Inhibits Osteopontin Expression in Non-infarcted Myocardium After Myocardial Infarction (アンギオテンシン阻害薬は急性心筋梗塞症の非梗塞部位でのオステオポンチン発現を抑制する)		
論文審査委員	主査 教授 西 澤 良 記	副査 教授 岩 尾 洋	
	副査 教授 竹 内 一 秀		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】これまでにオステオポンチンは心筋線維化への関与は報告されている。今回、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とアンギオテンシン受容体阻害薬(ARB)の心筋梗塞後心臓リモデリング抑制効果と非梗塞部位におけるオステオポンチンの発現を検討した。

【対象】オス Wistar ラットの左前下行枝を結紮し心筋梗塞ラットを作製した後、無治療群、ACEI 群(perindopril 3mg/kg/day)、ARB 群(candesartan cilexetil 10mg/kg/day)の 3 群に分けた。同様に sham 群 3 群を作製した。

【方法】心筋梗塞作製 4 週後に観血的血行動態測定、心臓超音波検査にて心機能測定、northern blot による遺伝子発現、組織学的に非梗塞部心筋の線維化、オステオポンチン発現を評価した。

【結果】ACEI と ARB は同等に心筋梗塞後左室拡張を有意に抑制し、収縮能・拡張能の低下を有意に抑制した。非梗塞部位における遺伝子発現解析において ACEI、ARB はオステオポンチンを始め、collagen type I, type III, PAI-1, MCP-1, ANP、BNP の遺伝子発現を抑制した。組織においても心筋線維化は ACEI 群、ARB 群で共に有意に抑制された。また非梗塞部位におけるオステオポンチンの沈着も ACEI 群、ARB 群で有意に同等に抑制された。

【結論】ACEI、ARB は非梗塞部位におけるオステオポンチン沈着を有意に抑制し、その他の炎症、線維化に関与する遺伝子発現を抑制した。オステオポンチンはアンギオテンシン を介して急性心筋梗塞後の心臓リモデリングに関与していることが示唆され、ACEI、ARB は同等に心筋梗塞後心臓リモデリングを抑制すると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

これまでに心筋線維化へのオステオポンチンの関与は報告されている。本研究はアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とアンギオテンシン受容体阻害薬(ARB)の心筋梗塞後心臓リモデリング抑制効果と非梗塞部位のオステオポンチン発現を比較検討したものである。

対象は雄性 Wistar ラットの左前下行枝を結紮し、心筋梗塞ラットを作製した後、無治療群、ACEI 群(perindopril 3mg/kg/day)、ARB 群(candesartan cilexetil 10mg/kg/day)の 3 群に分けた。同様に sham 群 3 群を作製した。心筋梗塞 4 週後に血行動態測定、心エコーにて心機能測定、northern blot による遺伝子発現、組織学的に非梗塞部心筋の線維化、オステオポンチン発現を評価した。

その結果、ACEI と ARB は同等に心筋梗塞後の左室拡張と収縮能・拡張能の低下を有意に抑制した。非梗塞部位において ACEI、ARB はオステオポンチンを始め、collagen type I / III, plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1, atrial natriuretic peptide、brain natriuretic peptide の遺伝子

発現を抑制した。心筋線維化は ACEI 群、ARB 群で共に有意に抑制された。また非梗塞部位のオステオポンチン発現も ACEI 群、ARB 群で有意に同等に抑制された。

以上より ACEI、ARB は非梗塞部位におけるオステオポンチン発現を有意に抑制し、その他の炎症、線維化に関与する遺伝子発現を抑制した。オステオポンチンはアンギオテンシン を介して急性心筋梗塞後の心臓リモデリングに関与していることが示唆され、ACEI、ARB は同等に心筋梗塞後心臓リモデリングを抑制すると考えられた。

この研究は急性心筋梗塞症後の心機能保持について循環器病学に貢献するものであり、博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。